Aus der Abteilung Zentrallabor
(Leiterin: Prof. Dr. A. Rösler-Englhardt)
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin

ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PMN-ELASTASE

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Willi Schoreit
aus Hannover

1985

Aus der Abteilung Zentrallabor
(Leiterin: Prof. Dr. A. Rösler-Englhardt)
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin

ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PMN-ELASTASE

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Willi Schoreit
aus Hannover

Referent: Prof. Dr. A. Rösler-Englhardt
Korreferent: Prof. Dr. F. Gramlich

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 09.12.1985

Meiner lieben Frau gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 7

2. Theoretische Einführung 11

a) Einteilung der rheumatischen Erkrankungen 11

b) Diagnosestellung der Rheumatoiden Arthritis (RA) 14

c) Laborparameter 17
PMN-Elastase 17
Rheuma-Faktoren (RF) 18
C-reaktives Protein (CRP) 19
Zirkulierende Immunkomplexe (CIC) 20

3. Material und Methoden 22

a) Erfassung und Einteilung der Patienten mit RA 22

b) Blutproben 22

c) Bestimmung der PMN-Elastase 23

d) Bestimmung des RF 27

e) Bestimmung des CRP 27

f) Bestimmung von CIC 27

4. Ergebnisse 30

a) Anteil pathologischer Werte für PMN-Elastase, RF, CRP und CIC bei Patienten des rheumatischen Formenkreises 30

b) Verhalten von PMN-Elastase, CRP und RF bei Patienten des rheumatischen Formenkreises 32

c) Häufigkeitsverteilung der drei Parameter PMN-Elastase, RF und CRP bei der klassischen RA 33

d) Werte für PMN-Elastase und CRP bei Patienten des rheumatischen Formenkreises mit Angaben von Krankheitsdauer, Grad der Behinderung und Krankheitsstadium 33

e) Der Quotient PMN-Elastase/CRP 34

5. Diskussion 35

6. Zusammenfassung 39

7. Tabellenteil 41

8. Literaturverzeichnis 61

1. Einleitung

Zu den in der Beurteilung von Aktivität und Progredienz der Rheumatoiden Arthritis (RA) gebräuchlichen Laborparametern gehören als wichtigste BSG, ASL, Rheumafaktor (RF) und C-reaktives Protein (CRP). Dazu kamen in letzter Zeit einige immunologische Kriterien, wie z.B. antinukleäre Antikörper und zirkulierende Immunkomplexe (CIC) sowie einige spezielle Proteine, wie Fibrinogen und Immunglobuline. Von allen genannten Parametern wird zur Objektivierung der entzündlichen Aktivität die Quantifizierung von CRP am meisten empfohlen (1). Es zeigt die Veränderungen schneller an als die BSG und es korreliert weitgehend mit der entzündlichen Aktivität (2). Der Nachteil des CRP ist lediglich seine mangelnde Spezifität für Krankheiten des rheumatischen Formenkreises. Der RF spielt in der Pathogenese der Erkrankung eine direkte Rolle (3, 4). Es handelt sich um einen Antikörper, der, wie bekannt ist, Immunkomplexbildung und Komplementaktivierung in der Peripherie und im Gewebe aktiviert (4, 5, 6).

Mit der Einführung der Bestimmung von CIC im Serum in die Rheumadiagnostik wird ebenfalls versucht, die immunregulatorischen Mechanismen, die sich im Bereich der entzündlich veränderten Synovialis nachweisen lassen, auch im peripheren Blut zu erkennen. Die meisten Untersuchungen der CIC wurden mit Methoden durchgeführt, die einen quantitativen Nachweis der gesamten zirkulierenden Komplexe erlaubten. In neuester Zeit wurde über diesen einfachen Nachweis hinaus die Komponentenanalyse möglich, die eine Aussage über die Zusammensetzung dieser Komplexe erlaubt. Die Untersuchung der CIC bei rheumatischen Erkrankungen führte zu widersprüchlichen Ergebnissen. Wie übereinstimmend gezeigt werden konnte, sind

die CIC bei der großen Mehrzahl der Patienten im Serum nachweisbar (8, 9, 10, 11, 12, 13).

Von einigen Autoren konnte sogar eine deutliche Korrelation zwischen der Menge der CIC und der klinischen Aktivität der RA nachgewiesen werden (8, 15). Nach Meinung der Mehrzahl der Untersucher ist aber eine solche Korrelation zwischen CIC und Schweregrad der Erkrankung nicht herzustellen (7). Auch scheint es aufgrund neuer experimenteller Ergebnisse wahrscheinlich, daß diesen CIC in der Synovia keine wesentliche pathogene Wirkung zukommt (16, 17). Von anderen Autoren wurde vermutet, daß hohe C1q-Spiegel, die bei RA nachgewiesen werden konnten, zu der entzündlichen Reaktion in Beziehung stehen könnten (18). Whaley und Mitarbeiter vermuten, daß C1q nicht nur über den klassischen Weg der Komplementaktivierung, sondern auch über einen rezeptorinduzierten Weg an der Bindegewebsdestruktion bei der RA beteiligt ist (20). Die klinische Beobachtung zeigte, daß während der gesamten Periode der Aktivität des Prozesses hohe C1q-Spiegel nachweisbar waren, die jedoch den Verlaufsschwankungen von CRP und BSG nicht folgten (18).

Neue diagnostische Aspekte ergaben sich durch die Möglichkeit, Parameter des Entzündungsvorgangs selbst zu messen. Zu diesen gehört die Bestimmung der Aktivität von Proteasen, die während des Entzündungsvorgangs aus den Granula der neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden. Von den bekannten lysosomalen Enzymen kommt den neutralen Proteasen, der neutrophilen Granulozytenelastase und Cathepsin, besondere Bedeutung zu (21, 22). Sie werden in voll aktiver Form in den Lysosomen gespeichert. Ihre biologische Funktion ist der Abbau phagozytierten Materials in der Zelle. Zu Gewebsschädigungen kommt es im Verlauf pathologischer Prozesse nur dann, wenn relevante Mengen lysosomaler Enzyme durch Degra-

nulation in die Umgebung abgegeben werden. Da an Orten massiver Entzündungen ein Defizit an Inhibitoren auftreten kann, kommt es dort zum Auftreten freier aktiver PMN-Elastase, während unter physiologischen Bedingungen PMN-Elastase an körpereigene Inhibitoren, vorwiegend α_1-Proteinase-Inhibitor, gebunden ist (23, 24, 25, 26). Kleesiek und Mitarbeiter konnten in Relation zum Grad der Gelenkentzündung erhöhte Konzentrationen von Elastase-α_1-Proteinaseinhibitor-Komplexen (E-α_1-PI) in der Synovialflüssigkeit bei RA nachweisen. Aus der Kenntnis der Wirkungsweise der PMN-Elastase kann vermutet werden, daß freies Enzym sehr wohl an der Gelenkdestruktion bei Polyarthritis beteiligt sein könnte. Es spielt nämlich eine Rolle beim Abbau der Proteoglykanmonomere des Knorpels. Dieser Abbau und das Herauslösen der Proteoglykane leitet die Destruktion der Gelenke ein, da die Kollagenfibrillen danach der enzymatischen Wirkung der Proteasen schutzlos ausgesetzt sind.

Ob die Plasmaspiegel des E-α_1-PI eine Aussage über die Aktivität des Entzündungsvorgangs erlauben, ist bisher nicht sicher zu beantworten.

Nach Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe Greilings erlaubt die Höhe der Plasmaspiegel die Differenzierung einer entzündlichen von einer nicht entzündlichen Arthritis (19, 26, 27). Mit einem kürzlich entwickelten Enzymimmunoassay läßt sich die Plasmakonzentration des E-α_1-PI bestimmen. Damit ist ein neuer Parameter verfügbar, der weitere diagnostische Einblicke in das Geschehen bei der RA ermöglichen könnte. In weiteren klinischen Studien muß die diagnostische Aussage dieser Bestimmung für die Beurteilung der RA geprüft werden (25, 28).

In der vorliegenden Studie wurde die Konzentration des E-α_1-PI bei Patienten mit RA und anderen Krankheiten des rheumatischen Formenkreises bestimmt. Die Werte wurden mit weiteren Parametern verglichen, die zur Beurteilung des rheumatischen Prozesses verwendet werden: CRP, RF und CIC.

2. Theoretische Einführung

a) Einteilung der rheumatischen Erkrankungen

Als Einteilungsgrundlage der rheumatischen Erkrankungen gelten nach den Empfehlungen der WHO und der American Rheumatism Association (ARA) gewöhnlich vier Krankheitsgruppen:

1) Entzündliche rheumatische Erkrankungen
2) Degenerative rheumatische Erkrankungen
3) Extraartikulärer (Weichteil-) Rheumatismus
4) Pararheumatische Erkrankungen

Bei den pararheumatischen Erkrankungen ist der Schmerz im Bewegungsapparat lediglich Symptom eines anderen Prozesses, wie etwa einer internistischen, neurologischen, orthopädischen oder psychiatrischen Erkrankung. Die Tabelle 1 zeigt die differenzierte Einteilung der verschiedenen Erkrankungen des Bewegungsapparates (29).

Tabelle 1: Differenzierte Einteilung der verschiedenen Erkrankungen des Bewegungsapparates.

1) Entzündliche rheumatische Erkrankungen	- Entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen 1. Rheumatoide Arthritis 2. Juvenile Arthritis 3. Arthritis psoriatica 4. Spondylitis ankylosans - Reaktive Arthritiden 1. Rheumatisches Fieber 2. Morbus Reiter 3. Arthritiden bei und nach anderen mikrobiellen Infekten - Kollagenkrankheiten 1. Systemischer Lupus erythematodes 2. Polymyositis und Dermatomyositis 3. Nekrotisierende Arteriitiden (Panarteriitis nodosa u.a.) 4. Sklerodermie 5. Polymyalgia rheumatica
2) Degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen	- Arthrosen der Extremitätengelenke 1. Primäre Formen (Mon- und Polyarthrosen) 2. Sekundäre Formen (vor allem monartikulär) - Degenerative Wirbelsäulenprozesse 1. Diskopathie (Chondrose und Osteochondrose) 2. Spondylose und Spondylarthrose 3. Spondylosis hyperostotica
3) Extraartikulärer (Weichteil-) Rheumatismus	- Entzündlich oder nichtentzündlich 1. Erkrankungen des subcutanen Binde- und Fettgewebes 2. Erkrankungen der Muskulatur 3. Erkrankungen der Sehnen 4. Erkrankungen der Faszien, Bursen, Nerven

Fortsetzung der Tabelle 1:

4) Pararheumatische Erkrankungen	- Mikrobiell bedingte Arthritiden und Spondylitiden - Erkrankungen, die häufig mit Arthritis oder Spondylitis assoziiert sind: Sjögren-Syndrom, Sarkoidose, Colitis ulcerosa - Rheumatische Syndrome bei allergischen Reaktionen - Rheumatische Syndrome bei Stoffwechsel- und endokrinen Erkrankungen sowie Defektproteinämien: 1. Gicht, Chondrokalzinose 2. Generalisierte Periarthritis calcarea 3. Hämochromatose 4. Hyper-/Hypothyreose, Hyperlipoproteinämie - Rheumatische Affektionen bei hämatologischen Erkrankungen: Hämophilie, Hämoglobinopathien, Leukämien, Plasmozytom u.a. - Rheumatische Syndrome bei Knochen- und Knorpelerkrankungen: 1. Osteoporose 2. Osteomalazie 3. Hyperparathyreoidismus 4. Morbus Paget 5. Primäre und metastatische Knochentumoren, Osteomyelitis - Rheumatische Syndrome bei psychiatrischen Erkrankungen - Rheumatische Syndrome bei traumatischen und orthopädischen Erkrankungen

b) Diagnosestellung der Rheumatoiden Arthritis (RA)

Zur Klassifizierung der RA, der wichtigsten rheumatischen Erkrankung aus der Krankheitsgruppe der entzündlich rheumatischen Erkrankungen, gibt es nach den Empfehlungen der ARA folgende elf Kriterien (30):

- Morgensteifigkeit der Gelenke.
- Schmerz bei Bewegung oder Empfindlichkeit (Druckschmerz) in mindestens einem Gelenk.
- Ärztlich beobachtete Schwellung wenigstens eines Gelenks.
- Schwellung wenigstens eines weiteren Gelenks. Ein symptomfreies Intervall zwischen den beiden befallenen Gelenken darf nicht länger als drei Monate bestehen.
- Symmetrische Gelenkschwellung desselben Gelenks an beiden Körperseiten. Beteiligung der Fingerendgelenke genügt nicht für dieses Kriterium.
- Subcutane Knoten über Knochenvorsprüngen, auf den Strecksehnen oder im Gelenkbereich.
- Typische röntgenologische Zeichen (zumindest gelenknahe Osteoporose und nicht nur degenerative Veränderungen).
- Nachweis von Rheumafaktoren.
- Herabgesetzter Mucingehalt der Synovialflüssigkeit (dünnflüssig, evtl. mit Flockung und Trübung).
- Charakteristische histologische Veränderungen in der Synovialmembran mit drei oder mehr Zeichen.
- Charakteristische histologische Veränderungen im subcutanen Knoten.

Diese Kriterien erlauben es, die RA in vier Hauptgruppen einzuteilen (31):

A) Klassische RA
Hierbei müssen sieben Kriterien erfüllt sein. Darüber hinaus ist Bedingung, daß die ersten fünf Gelenksymptome mindestens sechs Wochen ununterbrochen bestanden haben.

B) Definitive RA
Diese Diagnose verlangt das Vorliegen von fünf Kriterien, wobei die ersten fünf Gelenkerscheinungen ebenfalls sechs Wochen hintereinander bestanden haben müssen.

C) Wahrscheinliche RA
Bei dieser Diagnose wird das Vorliegen von drei Kriterien verlangt. Bei wenigstens einer der ersten fünf Gelenkerscheinungen müssen die Symptome ununterbrochen sechs Wochen bestanden haben.

D) Mögliche RA
Hierbei müssen zwei Kriterien erfüllt sein. Die Gelenksymptome müssen mindestens drei Wochen bestanden haben.

Eine weitere Unterteilung der RA nach dem Grad der Behinderung, nach dem klinischen Stadium und nach der Einschätzung der Prognose zeigt die Tabelle 2 (30).

Tabelle 2: Unterteilung der RA nach dem Grad der Behinderung, nach dem klinischen Stadium und nach der Einschätzung der Prognose

Grad der Behinderung		Klassifikation des klinischen Stadiums der Erkrankung		Einschätzungsgrad der Prognose	
Grad	Behinderung	Grad	Klinisches Stadium	Grad	Einschätzung der Prognose
I	Intakte Funktion	I	Beginnend	I	Wesentliche Besserung bis Heilung möglich
IIa IIb	Arthralgie, jedoch normale Funktion Bewegungseinschränkung	II	Leicht bis mäßig	II	Erhebliche Besserung möglich
III	Nur wenige oder keine der täglichen Verrichtungen und Selbstversorgung möglich	III	Schwer	III	Leichte Besserung möglich
IV	Praktisch keine Fähigkeit für sich selbst zu sorgen	IV	Endstadium	IV	Kaum oder keine Besserung bzw. Verschlechterung

c) Laborparameter

PMN-Elastase:
Es handelt sich um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 30.000 Dalton (25). Die biologische Funktion des Enzyms ist der Abbau phagozytierten Materials innerhalb der Zelle. Die Zerstörung von Gewebsstrukturen und Zellmembranen und die damit in Zusammenhang stehende Freisetzung lysosomaler Enzyme gehört zu den wichtigsten pathophysiologischen Geschehen vieler entzündlicher Prozesse (23). Unter ihnen kommt den neutralen Proteasen wie PMN-Elastase, Cathepsin G, Proteinase 3 eine sehr große Bedeutung zu (21, 22). Die PMN-Elastase gilt wegen ihrer hohen Konzentration in der Zelle und Zellspezifität als Marker für die am Entzündungsvorgang beteiligten polymorphkernigen Leukozyten (32).

Im Extrazellulärraum ist die PMN-Elastase im allgemeinen an körpereigene Inhibitoren gebunden und damit inaktiviert (33, 34, 35, 36, 37, 38). Zu den Antagonisten im Plasma, in mukösen Sekreten und anderen Körperflüssigkeiten gehören α_1-Proteinaseinhibitor, α_2-Makroglobulin, α_1-Antitrypsin und Antileucoprotease (39).

PMN-Elastase ist außerhalb der Zelle zu 92 % an α_1-Proteinaseinhibitor gebunden und nur zu 8 % an α_2-Makroglobulin (40). Die anderen Inhibitoren spielen nur eine untergeordnete Rolle. An Orten massiver Entzündung kommt auch freie PMN-Elastase vor, weil hier ein zeitliches und örtliches Defizit an Inhibitoren auftreten kann (23, 24, 25, 26). Durch Degranulation können relevante Mengen lysosomaler Enzyme in die

Umgebung abgegeben werden, die durch Inhibitoren nicht vollständig gebunden werden können. Solche entzündlichen Prozesse spielen sich besonders in der Synovialmembran ab. Dementsprechend lassen sich bei Gelenkentzündungen erhöhte Mengen an E-α_1-PI in der Synovialflüssigkeit finden (26). Da sich diese Entzündungsprozesse sekundär auch auf den Knorpel ausdehnen, spielt die PMN-Elastase auch beim Abbau der Proteoglykanmonomere eine entscheidende Rolle. Der Abbau und das Herauslösen der Proteoglykane aus der Grundsubstanz des Gelenkknorpels leitet die Destruktion der Gelenke ein.

PMN-Elastase ist daher ein zentral am entzündlichen und destruktiven Geschehen bei Gelenkerkrankungen beteiligtes Enzym (27). Ihr Vorkommen als Enzyminhibitor-Komplex im Serum macht es möglich, Konzentrationsänderungen des Enzyms im Körper nachzuweisen. Daß erhöhte Konzentrationen dieses Komplexes in Relation zum Grad der Gelenkentzündung in der Synovialflüssigkeit nachweisbar sind, konnte bereits nachgewiesen werden (26). Nach weiteren Untersuchungen soll auch die Serumkonzentration des Inhibitors mit dem Ausmaß des entzündlichen Prozesses korreliert sein (41, 42).

E-α_1-PI im Serum könnte daher auch ein wichtiger Marker bei Gelenkentzündungen sein.

Rheumafaktoren (RF):
Vornehmlich bei der RA lassen sich RF nachweisen. Die RF werden den Immunglobulinen zugeordnet und sind damit Antikörper. Überwiegend gehören sie der IgM-Klasse an und haben somit ein Molekulargewicht von 1 Million Dalton. Insbesondere in der Synovialflüssigkeit erkrankter Gelenke kommen neben IgM-Rheuma-

faktoren auch IgG- und IgA-Immunglobuline mit Rheumafaktorenaktivität vor (31).

RF sind Antikörper, die sich gegen das in seiner Tertiärstruktur veränderte Fc-Fragment des körpereigenen IgG-Globulins richten (Antigammaglobulinfaktoren) (29). Dabei haben die IgG-Antikörper zuvor mit einem anderen Antigen einen Immunkomplex gebildet und sich derart gegenüber ihrer nativen Form verändert, daß sie nun selbst Antigencharakter erhalten. Auch durch Adsorption an inerte Teilchen oder durch Wärmedenaturierung können derartige Strukturveränderungen auftreten.

RF besitzen Hetero-, Iso- und Autospezifität, d.h. sie reagieren mit IgG anderer Spezies, anderer Individuen oder mit dem körpereigenen IgG (31).

Bei der RA lassen sich in 70 - 80 % der Fälle RF nachweisen und stellen somit ein wertvolles diagnostisches Kriterium dar. Es muß aber berücksichtigt werden, daß sie nicht spezifisch für die RA sind, sondern auch bei verschiedenen nicht-rheumatischen Erkrankungen und klinisch gesunden Personen auftreten können (29, 43).

C-reaktives Protein (CRP):
Die Bestimmung der sogenannten Akute-Phase-Proteine, wie etwa das CRP, gibt Auskunft über entzündliche Prozesse. Hiermit kann die Entzündung und ihre Aktivität noch schärfer erfaßt werden (44). Entzündungsprozesse und Gewebsnekrosen führen zum Anstieg einer Vielzahl von Plasmaproteinen, z.B. von α_1-Antitrypsin, α_1-Antichymotrypsin, Coeruloplasmin, Fibrinogen, Haptoglobin, saures α_1-Glykoprotein, wobei dem CRP die größte Bedeutung zukommt. Es kann im stärkeren

Maße als alle anderen Akute-Phase-Proteine ansteigen und stellt somit einen empfindlichen Marker für akute entzündliche Reaktionen dar.

Das CRP besteht aus fünf identischen, nicht kovalent gebundenen Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von je 21.000 Dalton. Es wird in den Hepatozyten gebildet, wobei das stimulierende Agens nicht bekannt ist (29). In der unspezifischen Infektabwehr scheint das Protein eine zentrale Stellung einzunehmen. Es kann das Komplementsystem aktivieren, sowie mit den Lymphozyten, mononukleären Phagozyten, PMN-Leukozyten und Thrombozyten in Interaktion treten (45).

Die obere Grenze des Normalwertes für CRP liegt bei 1,2 mg %, aber auch Steigerungen bis zu 50 mg % bei akuten Infektionen sind beschrieben worden (29). Mehr als 90 % der Patienten mit RA zeigen eine Erhöhung der CRP-Konzentration. Dabei ergeben sich Werte von mehr als 50 mg/l in Fällen leichter bis mäßiger Erkrankung und noch höhere Werte in ernsteren Erkrankungsfällen (30, 46).

Zirkulierende Immunkomplexe (CIC):
Aus dem Nachweis von CIC im Serum können gewisse Hinweise auf Immunkomplexkrankheiten (z.B. Panarteriitis nodosa) und die Krankheitsaktivität bestimmter entzündlich rheumatischer Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, rheumatisches Fieber, Kollagenosen) gewonnen werden (44).

Immunkomplexe entstehen bei Reaktionen von Antigenen mit korrespondierenden Antikörpern und dienen vor allem der Elimination potentiell krankheitsauslösender Antigene.

Ein ständig erhöhter Spiegel von CIC kann ein Anzeichen für viele Krankheitszustande sein. Lösliche Immunkomplexe können dann selbst pathogenetisch wirksam werden, indem sie zum Teil nach Ablagerung in verschiedenen Organen wie in der Niere, der Gefäßwand und der Haut Komplement fixieren. Die anschließende Komplementaktivierung löst dann die Krankheitssymptome aus (29).

Der Nachweis von CIC in stark erhöhter Konzentration über längere Zeit bei einer chronischen Polyarthritis weist im allgemeinen auf eine ernstere Prognose hin. Dies gilt besonders für die sogenannte maligne chronische Polyarthritis mit Vaskulitis (47, 48, 49).

3. Material und Methoden

a) Erfassung und Einteilung der Patienten mit RA

Die untersuchten Blutproben stammten von Patienten der Rheuma-Ambulanz eines Krankenhauses. Insgesamt wurden 76 Patienten untersucht.

Die Einteilung der Patienten erfolgte nach den beschriebenen Kriterien in:

A) Patienten mit klassischer RA
(PMN-Elastase: n=35; CRP: n=35; RF: n=33; CIC: n=20)
B) Patienten mit definitiver RA
(PMN-Elastase: n=25; CRP: n=25; RF: n=25; CIC: n=14)
C) Patienten mit wahrscheinlicher RA
(PMN-Elastase: n=1; CRP: n=1; RF: n=1; CIC: n.b.)
D) Patienten mit möglicher RA
(PMN-Elastase: n=3; CRP: n=3; RF: n=3; CIC: n.b.)
E) Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen
(PMN-Elastase: n=12; CRP: n=12; RF: n=12; CIC: n=11)

Die ARA unterteilt wie oben beschrieben die RA in die vier Hauptgruppen A) bis D). Die Gruppe E) beinhaltet solche Erkrankungen, die nach den ARA-Empfehlungen für die RA nicht zugeordnet werden können. Dazu zählen die aus Tabelle 1.1 zu entnehmenden sonstigen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen.

b) Blutproben

Den Patienten wurde Venenblut entnommen und auf zwei Probengefäße verteilt. Für die Untersuchung auf RF,

CRP und CIC benötigten wir Serum, während die PMN-Elastase-Bestimmung EDTA-Plasma erforderte. Serum darf für diese Bestimmungen nicht verwendet werden, weil die Ergebnisse durch Lyse der Leukozyten während der Lagerung des Blutes vor der Zentrifugation verfälscht werden.

Im übrigen sollte aus dem gleichen Grund die Plasmagewinnung durch Zentrifugation innerhalb von drei Stunden nach Blutentnahme erfolgen, um sicher zu gehen, daß keine Veränderungen der Werte auftreten. DUSWALD (1983) hat nämlich in einer Studie ermittelt, daß Blutproben, die bei Raumtemperatur drei Stunden lang aufbewahrt wurden, in keinem Fall Veränderungen der gemessenen PMN-Elastase-Konzentrationen aufwiesen. Erst bei Lagerung von vier Stunden gab es gesteigerte PMN-Elastase-Werte von mehr als 10 % (24, S. 39).

Das Untersuchungsmaterial auf PMN-Elastase wurde gesammelt und bei -20° C eingefroren. So aufbewahrt besitzt es eine Haltbarkeit von mehreren Monaten. RF und CRP wurden am selben Tag bestimmt.

Das Serum zur Untersuchung der CIC wurde ebenfalls gesammelt und im Kühlschrank bei 2 bis 8° C gelagert. Damit behält es eine Haltbarkeit von sieben Tagen.

c) Bestimmung der PMN-Elastase

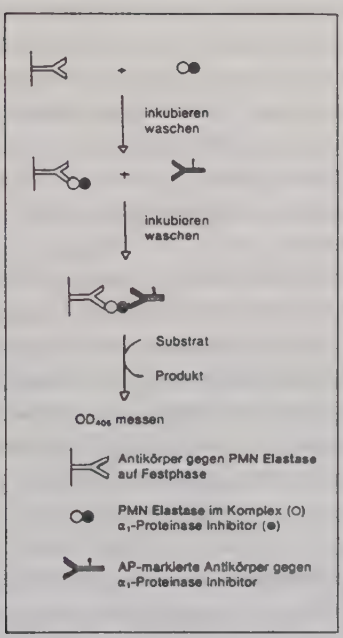
Testprinzip der PMN-Elastase-Bestimmung:
Zur Bestimmung der PMN-Elastase kam ein Immunoassay (Merck Darmstadt) zur Anwendung. Dieser Test beruht auf dem Nachweis von PMN-Elastase in Form ihres Komplexes mit α_1-Proteinaseinhibitor (E-α_1-PI) (28). Der in der Probe vorhandene Komplex wird mit seinem PMN-

Elastase-Teil an die mit spezifischen Antikörpern vom Schaf beschichteten Polystyrol-Röhrchen gegen menschliche Granulozytenelastase gebunden. Nach der Inkubationszeit werden die übrigen Probenanteile durch Abgießen des Überstandes und Waschen der Kunststoffröhrchen abgetrennt. Danach werden enzymmarkierte Kaninchen-Antikörper gegen α_1-Proteinaseinhibitor zugegeben. Sie binden an die antigenen Determinanten des α_1-Proteinaseinhibitors im Komplex am Röhrchen.

Nach Auswaschen der überschüssigen enzymmarkierten Antikörper bestimmt man die enzymatische Aktivität des Antikörper-Enzym-Konjugates am Röhrchen. Markierungsenzym ist die alkalische Phosphatase. Das Substrat ist 4-Nitrophenylphosphat. Die Hydrolyse des Substrates führt zu einer Farbveränderung. Die Farbintensität des Reaktionsgemisches wird im Photometer bestimmt. Sie ist der Konzentration des E-α_1-PI in der biologischen Probe proportional. Die PMN-Elastase-Konzentration wird aus einer mit Hilfe von Standards erstellten Eichkurve ermittelt (Abb. 1, S. 25).

Durchführung der PMN-Elastase-Bestimmung:
Die Durchführung der PMN-Elastase-Bestimmung erfolgte halbautomatisch auf dem Eppendorf Dosierautomaten 5163 und dem photometrischen Meßplatz 5094. Die Ausführung des Tests wurde in Anlehnung an die Originalvorschrift des Immunoassays durchgeführt. Abweichungen waren bedingt durch die Adaptation auf den Dosierautomaten (50). Alle Reagentien wurden auf +20° C bis +25° C temperiert. Reagentienleerwert, Standards, Kontrollplasma und unbekannte Proben wurden jeweils doppelt bestimmt.

Abb. 1: Testprinzip der PMN-Elastase-Bestimmung



Zur Qualitätssicherung schalteten wir nach jeweils zehn unbekannten Proben ein Kontrollplasma ein.

Es war von besonderer Wichtigkeit, darauf zu achten, daß die Beschickung der Röhrchen in den einzelnen Phasen in einem genau vorgegebenen Zeittakt erfolgte.

In der ersten Testdurchführungsphase wurden die Polystyrol-Röhrchen mit ca. 1,8 ml Waschlösung mittels eines Waschmoduls gespült und im folgenden Schritt mit den vier Standards, mit dem vorverdünnten Kontrollplasma und den vorverdünnten Proben beschickt.

Nach einer genau einzuhaltenden Inkubationszeit von 60 min ab Probenzugabe erfolgte in der zweiten Phase das Absaugen von nicht gebundenen Probenanteilen aus den Teströhrchen. Es schlossen sich insgesamt drei Waschvorgänge an, bevor das Konjugat (AP-markierte spezifische Antikörper gegen α_1-Proteinaseinhibitor aus Humanserum) zugegeben wurde. Nach wiederum 60 min Inkubationszeit wurde in der anschließenden dritten Phase überschüssiges Konjugat abgesaugt.

Nach zweimaligem Waschen der Polystyrol-Röhrchen wurde dann das Substrat hinzugegeben. Es sollten während der nachfolgenden Inkubationszeit von 45 min die Röhrchen wegen der Lichtempfindlichkeit des Substrates abgedeckt sein. In der vierten Phase erfolgt dann die Bestimmung der Farbintensität des Reaktionsgemisches im Photometer bei Hg 405 nm. Da die Messung im gleichen Zeittakt wie die Substratzugabe erfolgte, konnte auf das Stoppen der AP-Reaktion durch Zugabe von 2 M NaOH verzichtet werden. Durch den Wegfall der NaOH-Zugabe ergab sich eine Verkürzung der Inkubationszeit in der dritten Phase - Abtrennung von freiem Konjugat und Substratzugabe - auf 45 min im Unterschied zur manuellen Durchführung des Tests.

Mit Hilfe der erhaltenen Absorptionswerte der Standards wurde eine Kalibrationskurve erstellt. Die Konzentrationen für Kontrollplasma und unbekannte Proben wurde aus der ermittelten Kurve abgelesen. Bei der Ermittlung der Konzentrationen mußte ein Verdünnungsfaktor von 42 berücksichtigt werden, der sich aus der Vorverdünnung des Kontrollplasmas und der unbekannten Proben ergab.

Proben mit Konzentrationen oberhalb von 490 µg/l PMN-Elastase wurden nochmals nach weiterer Vorverdünnung analysiert.

d) Bestimmung des RF

Testprinzip und Durchführung der RF-Bestimmung:
Bei der Bestimmung von RF wurde das Beckmann Immunochemie-System (ICS) benutzt. Meßprinzip ist die kinetische Nephelometrie, die auf dem Prinzip der Streulichtzunahmemessung beruht (14).

Bei dieser immunochemischen Bestimmung wird aggregiertes Human-IgG mit 19 S IgM-Antikörper (RF), das gegen die Bindungsstellen des wirtseigenen IgG's gerichtet ist, zur Reaktion gebracht. Die bei der Reaktion des RF mit dem aggregierten IgG auftretende Lichtstreuung wird in die Bindungsgeschwindigkeit des Streulichtes umgerechnet und das Maximum meßtechnisch ermittelt. Der Mikroprozessor des Analysators setzt das maximale Geschwindigkeitssignal in die RF-Konzentration in IU/ml um.

Die gefundenen Werte wurden dann in den Behring-Röhrchen-Titer umgerechnet.

e) Bestimmung des CRP

Testprinzip und Durchführung der CRP-Bestimmung:
Für die Bestimmung des CRP wurde ebenfalls das Beckmann Immunochemie-System (ICS) angewendet, das ebenfalls auf dem Prinzip der Streulichtzunahmemessung wie bei der Bestimmung des Rheumafaktors beruht (14).

f) Bestimmung von CIC

Die CIC wurden mit dem CIC-Test - Profil - (Boehringer Ingelheim Diagnostika) bestimmt, der die Ermittlung von IgG, IgA, IgM und den Komplementfaktoren C3c und C1q ermöglicht.

Testprinzip der CIC-Bestimmung:
Die CIC werden mit Polyäthylenglycol ausgefällt. Das Präzipitat wird dann in einer Pufferlösung aufgelöst und mit Hilfe der radialen Immundiffusion (RID) untersucht. Die Konzentration der jeweiligen CIC-Komponente wird aufgrund des gemessenen Präzipitatring-Durchmessers aus der Auswertetabelle abgelesen.

Durchführung der CIC-Bestimmung:
In der Phase 1 der Testdurchführung werden Serum und PEG-Fällungsreagenz zusammenpipettiert und gut gemischt. Anschließend wird das Gemisch ein bis drei Stunden im Kühlschrank aufbewahrt und dann in der Kühlzentrifuge (2 - 8° C) 20 min bei 1.500 g zentrifugiert. Danach wird der Überstand vorsichtig abgegossen. Die Röhrchen werden umgekehrt aufgestellt, damit sie besser abtropfen können, die Restflüssigkeit wird sorgfältig mit Fließpapier abgesaugt.

Anschließend setzt man Waschpuffer hinzu und zentrifugiert wiederum 20 min bei 1.500 g. Nach Abgießen des Überstandes wird das Präzipitat in der oben beschriebenen Art und Weise erneut getrocknet.

Es erfolgt nun die Zugabe von Verdünnungspuffer. Das Präzipitat wird unter Schütteln resuspendiert und man läßt die Proben 30 min im Wasserbad bei 37° C inkubieren. Im nächsten Schritt werden die Proben dann auf die RID-Platten aufgetragen.

Ist die Weiterbearbeitung nicht sofort möglich, kann die Lösung bei 2 - 8° C gut verschlossen ein bis zwei Tage aufbewahrt werden, muß aber vor dem Beimpfen der RID-Platten wieder 30 min auf 37° C erwärmt und nochmals gut gemischt werden.

Die RID-Platten werden nach dem Auftragen von dem Kontrollserum und den Proben fest verschlossen und auf einer waagrechten Fläche mindestens 48 Std. lang bei Raumtemperatur ruhig stehengelassen.

Die Präzipitatringe lassen sich mit Coomassie-Blau-Farbreagenz anfärben, wodurch die Ablesung erleichtert wird.

4. Ergebnisse

a) Anteil pathologischer Werte für PMN-Elastase, RF, CRP und CIC bei Patienten des rheumatischen Formenkreises

Bei einem Kollektiv von 35 Patienten mit klassischer RA, 25 Patienten mit definitiver RA und 12 Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen wurden PMN-Elastase, RF und CRP einmal bestimmt (Abb. 2).

In allen drei Kollektiven konnten erhöhte Werte für PMN-Elastase nachgewiesen werden. Bei der klassischen Form der RA war der Anteil pathologischer Werte mit 60 % am höchsten, bei der definitiven Form und bei anderen rheumatischen Erkrankungen dagegen gering. Auch quantitativ zeigte die klassische Form Werte in einem höheren Bereich als die definitive Form. Bei anderen rheumatischen Erkrankungen waren lediglich zwei Werte gering erhöht, die übrigen lagen im Normalbereich.

CRP zeigte bei der klassischen RA mit 51,4 % erhöhter Werte ebenfalls eine hohe Empfindlichkeit. Bei den übrigen beiden Kollektiven fanden sich für CRP deutlich mehr erhöhte Werte als für PMN-Elastase, nämlich 30,8 % bei der definitiven Form und 33,3 % bei anderen rheumatischen Erkrankungen. Quantitativ verteilten sich die Werte bei der klassischen Form zwischen 1,2 und 11,7 mg%, bei der definitiven RA zwischen 1,2 und 5,2 mg%. Bei den anderen rheumatischen Erkrankungen fanden sich ein gering erhöhter Wert und drei stark erhöhte Werte.

Die Bestimmung des RF ergab bei der klassischen RA im pathologischen Bereich Titer zwischen 1:160 und 1:20.480. Der Anteil pathologischer Werte lag mit

81,8 % sehr hoch. Bei der definitiven Form wurden lediglich Titer bis 1:640 erreicht. Bei anderen rheumatischen Erkrankungen wurden keine erhöhten Werte gefunden. Der prozentuale Anteil bei der definitiven Form lag nur bei 19,2 %.

Vergleicht man die prozentualen Anteile erhöhter Werte der drei Parameter miteinander, so zeigt sich, daß der RF bei der klassischen Form den höchsten Anteil pathologischer Werte ergibt. Bei anderen rheumatischen Erkrankungen fand sich kein pathologischer Titer. Anders verhält sich CRP. Dieser Parameter hat den niedrigsten Anteil pathologischer Werte bei der klassischen RA, dagegen die höchsten Anteile in den übrigen Kollektiven. PMN-Elastase liegt mit einem Anteil pathologischer Werte von 60 % zwischen RF und CRP, zeigt aber gegenüber CRP eine wesentlich geringere Empfindlichkeit in den beiden anderen Kollektiven. Die Gegenüberstellung ergibt daher, daß dem RF bei der klassischen RA die höchste Empfindlichkeit aber auch die beste Spezifität zukommt, CRP dagegen stellt sich als Entzündungsparameter mit hoher Empfindlichkeit auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen dar. PMN-Elastase zeigt sich bei der klassischen Form empfindlicher als CRP, bei den beiden übrigen Kollektiven mit einem geringeren Anteil erhöhter Werte aber spezifischer.

Das Verhalten der CIC in den drei Kollektiven ist in Tabelle 3 und 4 dargestellt. Auch bei der klassischen Form der RA war der Anteil erhöhter Werte für die einzelnen Komponenten gering. Bei der definitiven Form fand sich nur ein Patient mit einem erhöhten Wert für die Komponente C1q. Allerdings hatten auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen einige Patienten erhöhte Werte, z.T. für die Komponente IgG, z.T.

für die Komponente C1q. Tabelle 4, die eine Darstellung der Werte für CIC, RF, CRP und PMN-Elastase für alle Patienten enthält, bei denen erhöhte CIC-Werte gemessen wurden, zeigt, daß in der Regel immer nur einzelne Parameter des gesamten Spektrums pathologisch sind. Lediglich bei einem Patienten ergab sich eine deutliche Korrelation mehrerer gemessener Parameter mit excessiv hohen Werten für RF, CRP, PMN-Elastase und CIC-IgG, CIC-IgM und CIC-IgA.

b) Verhalten von PMN-Elastase, CRP und RF bei Patienten des rheumatischen Formenkreises

Um die drei Parameter vergleichen zu können, wurden in Tabelle 5 und 6 bei insgesamt 72 Patienten die Werte für PMN-Elastase, RF und CRP aufgeführt, wobei Tabelle 5 die Patienten mit erhöhtem CRP, Tabelle 6 Patienten mit normalem CRP enthält.

Es zeigte sich, daß unter 30 Patienten mit erhöhtem CRP nur 20 mal auch PMN-Elastase pathologisch war, der RF dagegen nur 16 mal. Bei 42 Patienten mit normalen CRP-Werten war die PMN-Elastase 7 mal erhöht, der RF dagegen 15 mal. Die Zusammenstellung zeigt vor allem, daß bei klassischer RA sowohl Patienten mit normalem CRP und pathologischen Werten für PMN-Elastase als auch solche mit erhöhtem CRP und normalen PMN-Elastase-Werten vorkommen. Nur in zwei Fällen fand sich eine isolierte Erhöhung der PMN-Elastase bei normalem CRP und RF, die allerdings sehr gering war. Das Verhalten von CRP und PMN-Elastase ist nochmals in Tabelle 7 ist Zahlen dargestellt. In Abb. 3 und 4 sind die Werte für RF, PMN-Elastase und CRP, eingeteilt nach den fünf Krankheitsgruppen, graphisch dargestellt. Hierbei zeigt sich, daß für alle drei Parameter die höchsten Werte bei der klassischen RA

nachzuweisen sind. Die PMN-Elastase-Werte liegen auch bei der definitiven Form im ähnlich pathologischen Bereich, dagegen deutlich niedriger bei der wahrscheinlichen und möglichen RA sowie anderen rheumatischen Erkrankungen. Ähnlich verhält sich der RF. CRP dagegen weist in allen Gruppen deutlich erhöhte Werte auf.

c) Häufigkeitsverteilung der drei Parameter PMN-Elastase, RF und CRP bei der klassischen RA

Die Darstellung der Häufigkeitsverteilung zeigen die Abbildungen 5 bis 7. Die Verteilung des RF ergibt eine deutliche Darstellung von drei Spitzen, einmal bei 1:80, dann bei 1:640 bis 1:1.280, sowie bei 1:5.120 bis 1:10.240. Ähnlich, aber weniger ausgeprägt, sind die Verteilungen bei PMN-Elastase mit Spitzen bei 68,9 bis 97,6, 240,9 bis 269,6 und 384,3 bis 413,0 µg/l. Bei CRP liegen 51,4 % der Werte im Normalbereich, eine geringe Spitze liegt bei Werten zwischen 5,4 und 6,6 mg%. Insgesamt sind die Kollektive aber zu gering, um statistisch relevante Aussagen über Häufigkeitsverteilungen machen zu können.

d) Werte für PMN-Elastase und CRP bei Patienten des rheumatischen Formenkreises mit Angaben von Krankheitsdauer, Grad der Behinderung und Krankheitsstadium (Tabelle 8 bis 10)

Die Darstellung der Werte der einzelnen Patienten der drei Kollektive mit Angaben von CRP, PMN-Elastase, sowie Krankheitsdauer, Stadium und Schweregrad zeigt, daß zwischen den Laborparametern und den klinischen Daten keine Relation besteht.

e) Der Quotient PMN-Elastase / CRP

Es fällt auf, daß zwischen der Höhe der Werte für CRP und PMN-Elastase keine Korrelation besteht, obwohl beide Parameter Zeichen akut entzündlicher Prozesse sind.

Eine gewisse Relation ergibt sich, wenn man den Quotient PMN-Elastase / CRP zum CRP in einem Koordinationssystem darstellt (Abb. 8 bis 10).

Bei 7 von 35 Patienten mit klassischer RA finden sich sehr hohe Quotienten bei niedrigen CRP-Werten, bei weiteren 7 Patienten hohe CRP-Werte bei niedrigen Quotienten. Bei den übrigen waren sowohl Quotient als auch CRP-Werte nur gering erhöht. Bei der definitiven RA und anderen rheumatischen Erkrankungen finden sich weder stark erhöhte Quotienten noch stark erhöhte CRP-Werte.

5. Diskussion

Beim Krankheitsbild der RA stehen entzündliche Gelenkveränderungen im Vordergrund der klinischen Symptomatik (44). Der Schwerpunkt der Forschung lag in den letzten Jahren in der Erkennung und Definition immunregulatorischer Mechanismen, die sich im Bereich der entzündlich veränderten Synovialis und im peripheren Blut nachweisen lassen (26, 41). Erhöhte Spiegel von zirkulierenden Immunkomplexen und Komplementfaktoren konnten nachgewiesen werden (57). Es konnte gezeigt werden, daß die in der Synovialis vorhandenen B-Lymphozyten vermehrt Immunglobuline produzierten (56). Nach Kalden kommt es dabei auch zu einer gesteigerten Synthese von Anti-Globulinen, sogenannten RF. Diese können sich mit normalen Antikörpern zu Komplexen formieren (7).

Um Parameter, die diese Prozesse widerspiegeln, auch im Serum zu finden, wurden verschiedene Methoden eingesetzt, so die Bestimmung des RF, der CIC, bestimmter Komplementfaktoren, Funktion der B- und T-Zellen in peripheren Blutzellen.

Da keine signifikante Korrelation zwischen Immunkomplexen und Schweregrad der Erkrankung nachweisbar war (16, 17), wird vermutet, daß nicht diejenigen Komplexe gemessen werden konnten, die gewebsschädigend tätig werden. Signifikante Ergebnisse über das Verhalten von Komplementfaktoren stehen im wesentlichen noch aus (7).

Ein neuer Weg ist mit der Bestimmung von Enzymen beschritten, die im Verlauf des entzündlichen Geschehens eine pathogenetische Rolle für den Ablauf des Geschehens in den Gelenken spielen können.

Über den Verlauf dieses Geschehens gibt es ebenfalls nur Hypothesen. Allgemein bekannt ist, daß der Beginn einer Entzündungsreaktion durch Auswandern von Zellen in das Gewebe, zunächst Granulozyten, später monozytäre Zellen, gekennzeichnet ist (51). Chemotaktische Faktoren kommen teilweise aus der Komplementaktivierung, bei der das stark chemotaktisch wirkende C5a entsteht, aber auch aus den Zellen selbst und unter anderem aus dem Fibrinolyse- und Kininsystem (52).

Bei der RA konnte gezeigt werden, daß die in der Synovialis vorhandenen B-Lymphozyten vermehrt Immunglobuline, aber auch Anti-Globuline produzieren, sogenannte Rheumafaktoren. Diese lokal entstandenen Rheumafaktoren führen zu einer Komplexierung von Antikörpermolekülen, wobei die dabei entstehenden Immunkomplexe die Entzündungsreaktion in der Synovialis induzieren (53, 54, 55).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß die PMN-Elastasebestimmung bei der klassischen RA zu einem hohen Prozentsatz pathologische Werte ergibt, zu einem geringen Prozentsatz dagegen bei der definitiven Form und bei anderen rheumatischen Krankheiten.

Das Enzym verhält sich demnach ähnlich wie der RF. Die Parallelität ergibt sich auch aus der Höhe der Werte in den einzelnen Kollektiven. Diese steht deutlich zum Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis in Beziehung, weniger zu denen des übrigen rheumatischen Formenkreises.

Dies spricht dafür, daß hier ein Parameter gefunden wurde, der ähnlich dem RF am Krankheitsgeschehen beteiligt ist und einen Einblick in die entzündlichen Prozesse der erkrankten Gelenke erlaubt. Für RF wurde bereits dargestellt, daß sein Auftreten in der Synovialis zum Entzün-

dungsgeschehen in Beziehung steht (3, 4, 5, 6). Für PMN-Elastase ist dieser Zusammenhang noch viel stärker ausgeprägt. Pathogenetisch gehört das Enzym zu den Faktoren, die an der Gelenkdestruktion direkt beteiligt sind. Das Enzym kann daher als weiterer wichtiger Wert für die Beurteilung des rheumatischen Geschehens bei RA betrachtet werden (58, 59, 60).

Dagegen korreliert PMN-Elastase nicht zum Verhalten des CRP. CRP ist häufiger und höher pathologisch auch bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und ist daher, wie bereits bekannt, als allgemeiner unspezifischer Entzündungsparameter zu betrachten. Aus der Literatur ist bereits bekannt, daß sich CRP für die Beurteilung der Aktivität eines rheumatischen oder rheumatoiden Prozesses bestens eignet und auch für die Verlaufskontrolle sehr nützlich ist (61, 62, 63, 64). PMN-Elastase eignet sich offenbar sichtlich mehr für die differentialdiagnostische Einstufung des rheumatischen Geschehens und für eine Verlaufsbeurteilung speziell bei der klassischen rheumatoiden Arthritis. Wenn auch PMN-Elastase nach den Angaben der Literatur ebenfalls ein Entzündungsparameter ohne besondere Spezifität ist, so scheint doch das vermehrte Auftreten des Enzyms im Serum mehr der klassischen RA zugeordnet zu sein als den anderen rheumatischen Krankheiten (23, 25, 27).

Es hat sich weiter gezeigt, daß die drei Parameter CRP, RF und PMN-Elastase nicht regelmäßig bei den Patienten mit RA erhöht sind, sondern daß durchaus einer der drei Werte normal sein kann oder sogar nur einer der drei Werte überhaupt pathologisch ist. Aus diesem Grunde würde eine Kombination der Bestimmung aller drei Parameter für die Differentialdiagnose und Beurteilung rheumatischer Prozesse die beste Aussage liefern. PMN-Elastase sollte demnach einen Platz in der Routinediagnostik

rheumatischer Erkrankungen finden. Dagegen ergibt die Bestimmung der zirkulierenden Immunkomplexe nur in wenigen Fällen erhöhte Werte für einzelne CIC-Komponenten. Die Bestimmung der CIC sollte daher unter Berücksichtigung des methodischen Aufwands nicht in die Routinediagnostik aufgenommen werden.

6. Zusammenfassung

Es wurden von insgesamt 76 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen Blutproben entnommen und auf PMN-Elastase, RF, CRP und CIC untersucht. Die PMN-Elastase-Bestimmung erfolgte mit einem kürzlich entwickelten Enzym-Immunoassay, CRP und RF wurden durch kinetische Nephelometrie bestimmt und CIC mit einem PEG-Präzipitationstest analysiert.

Es wurden dabei 35 Patienten mit klassischer RA, 25 Patienten mit definitiver RA, 1 Patient mit wahrscheinlicher RA, 3 Patienten mit möglicher RA und 12 Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen klassifiziert. Die Patienten mit wahrscheinlicher und möglicher RA wurden bei der statistischen Auswertung auf Grund der zu kleinen Kollektive unberücksichtigt gelassen.

Die Auswertungen in dieser Arbeit erlauben folgende Schlußfolgerungen:

In allen drei Kollektiven konnten erhöhte Werte für PMN-Elastase gemessen werden. Bei der klassischen RA war der Anteil pathologischer Werte mit 60 % am höchsten. Die beiden anderen Kollektive, bei denen jeweils nur 15,4 % erhöhte Werte gefunden wurden, waren verhältnismäßig klein. Das Enzym kann daher als wichtiger Parameter für die Beurteilung und den Verlauf des rheumatischen Geschehens bei der RA angesehen werden.

CRP zeigte ebenfalls erhöhte Werte bei der klassischen RA (51,4 %), aber auch in den beiden anderen Kollektiven ergaben sich deutlich erhöhte Werte (30,8 % bei der definitiven RA, 33,3 % bei anderen rheumatischen Erkrankungen). CRP kann daher als allgemeiner unspezifischer Entzündungsparameter angesehen werden und bei der Beur-

teilung der Aktivität und der Verlaufskontrolle eines rheumatischen Prozesses wichtige Hinweise geben.

Der RF lag mit 81,8 % pathologischer Werte bei der klassischen RA am höchsten. Bei der definitiven RA fanden sich nur 19,2 % erhöhte Werte, während bei den anderen rheumatischen Erkrankungen überhaupt keine pathologischen Werte gefunden wurden.

Die Elastase liegt mit den gefundenen Werten zwischen RF und CRP. Die höchste Empfindlichkeit und beste Spezifität zeigte der RF bei der klassischen RA, gefolgt von PMN-Elastase und schließlich CRP.

Das Verhalten der CIC in den drei Kollektiven zeigte nur geringe Anteile von pathologischen Werten bei den einzelnen Komponenten, so daß eine eindeutige diagnostische Zuordnung nicht möglich war.

Es hat sich weiterhin gezeigt, daß die Parameter CRP, RF und PMN-Elastase nicht regelmäßig bei den einzelnen Patienten erhöht waren, sondern daß einzelne der drei Werte durchaus normal sein können. Eine Kombination der Bestimmung aller drei Parameter für die Differentialdiagnose und Beurteilung der rheumatischen Prozesse ergäbe in der Routinediagnostik die beste Aussagekraft.

7. Tabellenteil

Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeit erhöhter und normaler Werte für die drei Parameter PMN-Elastase, CRP und RF

A: klassische RA (n=35)
B: definitive RA (n=25)
E: andere rheumatische Erkrankungen (n=12)

Klassifikation siehe Abschnitt Material und Methoden

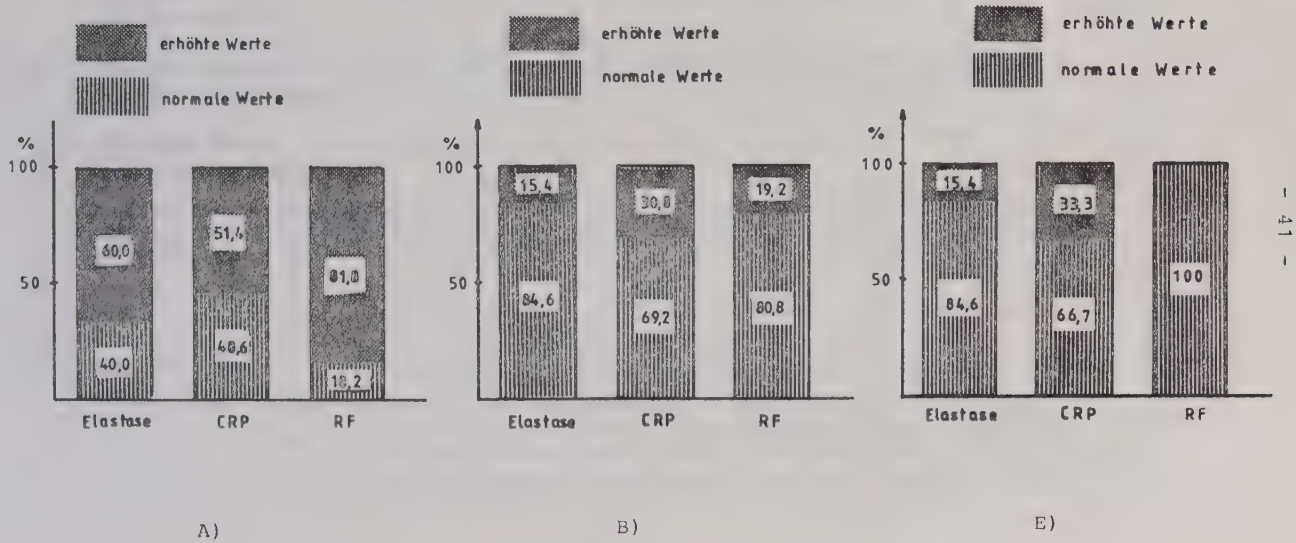


Tabelle 3: Zirkulierende Immunkomplexe bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Anteil erhöhter Werte in % und Mittelwerte $\bar{x}$ in µg/ml. Die wahrscheinliche und mögliche RA wurde bei der Berechnung der Zeile "Gesamt" wegen des geringen Kollektives unberücksichtigt gelassen.

Diagnose	IgG	$\bar{x}$	IgM	$\bar{x}$	IgA	$\bar{x}$	C1q	$\bar{x}$	C3c	$\bar{x}$
Klassische rheumatoide Arthritis (n=20)	20,0%	81,5	5,0%	29,6	5,0%	4,3	15,0%	47,7	5,0%	5,1
Definitive rheumatoide Arthritis (n=14)	0,0%	21,7	0,0%	12,1	0,0%	<3	7,1%	28,5	0,0%	1,9
Andere rheumatische Erkrankungen (n=11)	18,2%	41,0	0,0%	12,0	0,0%	4,0	27,3%	47,0	0,0%	1,4
Gesamt: n=45	13,3%		2,2%		2,2%		13,3%		2,2%	

Tabelle 4: Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, bei denen erhöhte zirkulierende Immunkomplexe gemessen wurden, gegenübergestellt zu den anderen gemessenen Parametern PMN-Elastase, CRP und Rheumafaktoren. Die mit * gekennzeichneten Werte sind erhöht.

n	Diagnose	µg/ml IgG	µg/ml IgM	µg/ml IgA	µg/ml C1q	µg/ml C3c	µg/ml Elastase	mg% CRP	Titer RF
1	Andere rheumatische Erkrankungen	118*	26	< 3	105*	< 1,0	84,0	1,25*	neg.
2	Definitive RA	74	8	< 3	101*	< 1,0	129,0*	neg.	neg.
3	Klassische RA	146*	42	< 3	83	< 1,0	242,5*	0,73	1: 2560*
4	Klassische RA	>340*	< 2	17	151*	23,5	252,8*	2,51*	1:20480*
5	Klassische RA	68	46	< 3	101*	10,0	40,2	1,44*	neg.
6	Klassische RA	98	8	< 3	96*	< 1,0	131,0*	1,37*	1: 640*
7	Klassische RA	29	42	< 3	31	38,0*	177,9*	0,85	1: 640*
8	Mögliche RA	125*	16	5	140*	< 1,0	122,3*	4,70*	neg.
9	Andere rheumatische Erkrankungen	153*	13	< 3	156*	< 1,0	60,3	neg.	neg.
10	Klassische RA	125*	64	< 3	46	< 1,0	257,0*	0,87	1: 5120*
11	Klassische RA	>340*	>189*	12*	62	4,5	828,0*	10,70*	1:20480*

Tabelle 5: Pathologische CRP-Werte mit zugehörigen Werten für Rheumafaktor und PMN-Elastase. Mit * gekennzeichnete Werte sind erhöht.

n	CRP in mg%	RF Titer	PMN-Elastase in µg/l	Diagnose
1	1,60*	n.b.	115,5*	Klassische RA
2	8,90*	n.b.	235,9*	" "
3	1,51*	5120*	284,1*	" "
4	6,89*	640*	389,6*	" "
5	8,43*	5120*	407,6*	" "
6	5,88*	1280*	304,6*	" "
7	2,11*	320*	77,5	" "
8	6,24*	320*	80,9	" "
9	2,93*	5120*	188,3*	" "
10	2,51*	20480*	252,8*	" "
11	1,44*	neg.	40,2	" "
12	1,37*	640*	131,0*	" "
13	1,72*	5120*	407,2*	" "
14	2,85*	5120*	149,7*	" "
15	2,54*	640*	120,7*	" "
16	2,01*	320*	139,5*	" "
17	5,78*	2560*	412,8*	" "
18	10,70*	20480*	828,0*	" "
1	2,27*	neg.	202,0*	Definitive RA
2	3,65*	neg.	72,2	" "
3	5,23*	neg.	393,7*	" "
4	1,83*	neg.	112,6	" "
5	1,24*	neg.	99,7	" "
6	4,17*	neg.	75,1	" "
7	1,78*	neg.	157,3*	" "
8	1,60*	640*	100,6	" "
1	1,25*	neg.	84,0	Andere rheum. Erkrank.
2	14,60*	neg.	129,6*	" " "
3	10,70*	160	195,2*	" " "
4	1,37*	neg.	67,1	" " "

Gesamt: n = 30
CRP erhöht: >1,2 mg%
RF erhöht: >1:160
PMN-Elastase erhöht: >115 µg/l

Tabelle 6: Normale CRP-Werte gegenübergestellt zu Rheumafaktor und PMN-Elastase. Mit * gekennzeichnete Werte sind erhöht.

n	CRP in mg%	RF Titer	PMN-Elastase in µg/l	Diagnose
1	neg.	160	91,4	Klassische RA
2	0,96	640*	279,1*	" "
3	neg.	640*	68,1	" "
4	0,69	neg.	87,7	" "
5	neg.	320*	85,8	" "
6	neg.	320*	68,3	" "
7	neg.	neg.	55,4	" "
8	0,86	640*	74,8	" "
9	0,73	2560*	242,5*	" "
10	1,07	neg.	136,2*	" "
11	0,72	320*	103,2	" "
12	0,85	640*	177,9*	" "
13	neg.	640*	60,8	" "
14	neg.	neg.	83,6	" "
15	0,87	5120*	257,0*	" "
16	neg.	neg.	67,9	" "
17	neg.	640*	229,8*	" "
1	neg.	neg.	82,3	Definitive RA
2	0,69	neg.	91,4	" "
3	neg.	neg.	87,7	" "
4	1,06	320*	110,4	" "
5	neg.	neg.	73,8	" "
6	neg.	neg.	86,8	" "
7	neg.	neg.	81,2	" "
8	neg.	neg.	42,5	" "
9	neg.	neg.	70,1	" "
10	neg.	neg.	60,0	" "
11	neg.	neg.	129,0*	" "
12	0,73	neg.	89,8	" "
13	neg.	640*	99,2	" "
14	neg.	neg.	76,4	" "
15	neg.	320*	84,0	" "
16	0,87	neg.	78,7	" "
17	neg.	640*	72,4	" "

Fortsetzung Tabelle 6:

1	neg.	neg.	60,9	Andere	rheum. Erkrank
2	neg.	neg.	50,6	"	"
3	0,86	neg.	70,2	"	"
4	neg.	neg.	87,2	"	"
5	neg.	neg.	46,9	"	"
6	neg.	neg.	60,3	"	"
7	neg.	neg.	93,0	"	"
8	0,76	neg.	55,4	"	"

Gesamt: n=42
CRP normal: < 1,2 mg%
RF normal: < 1:160
PMN-Elastase normal:<115 µg/l

Tabelle 7: Zahl der Patienten mit erhöhten Werten für CRP und PMN-Elastase in den drei Kollektiven: klassische RA, definitive RA und andere rheumatische Erkrankungen (n=72).

Kollektiv	n	CRP↑ PMN-Elastase↑	CRP normal PMN-Elastase↑	CRP ↑ PMN-Elastase normal
Klassische RA	35	15	6	3
Definitive RA	25	3	1	5
andere rheumatische Erkrankungen	12	2	0	2

Abbildung 3: Werte für PMN-Elastase links und CRP rechts bei den Patienten mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen der Klassen A bis E. Klassifikation sieht Abschnitt Material und Methoden. Die durchgezogenen Linien zeigen die Mittelwerte $\bar{x}$ an, die gestrichelte Linie gibt den oberen Grenzwert an.

Elastase erhöht: > 115 µg/l
CRP erhöht: > 1,2 mg%

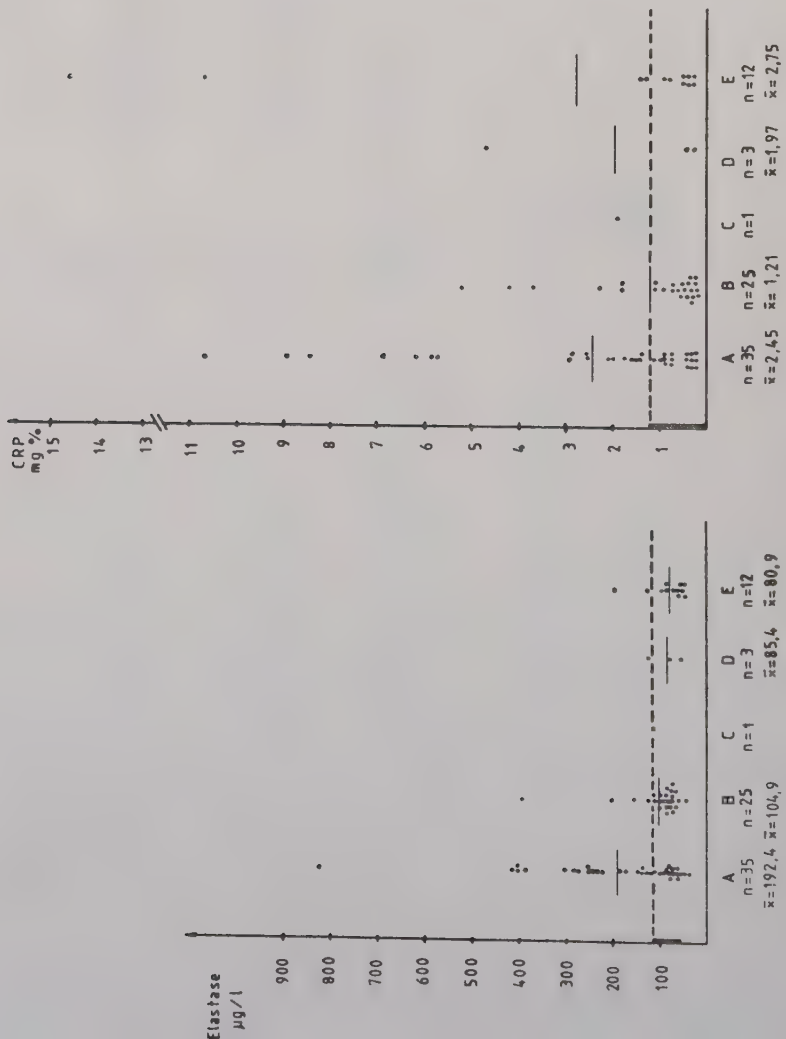


Abbildung 4: Werte für Rheumafaktor bei Patienten mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen der Klassen A bis E. Klassifikation siehe Abschnitt Material und Methoden. Die durchgezogenen Linien zeigen die Mittelwerte $\bar{x}$ an, die gestrichelte Linie gibt den oberen Grenzwert an.

RF erhöht: >1:160

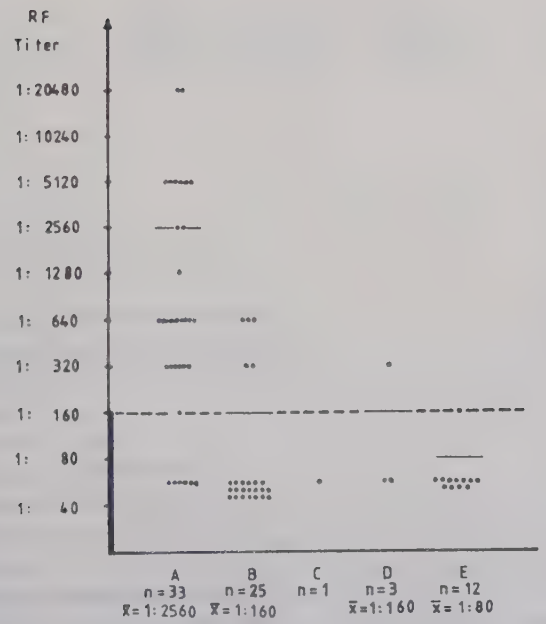
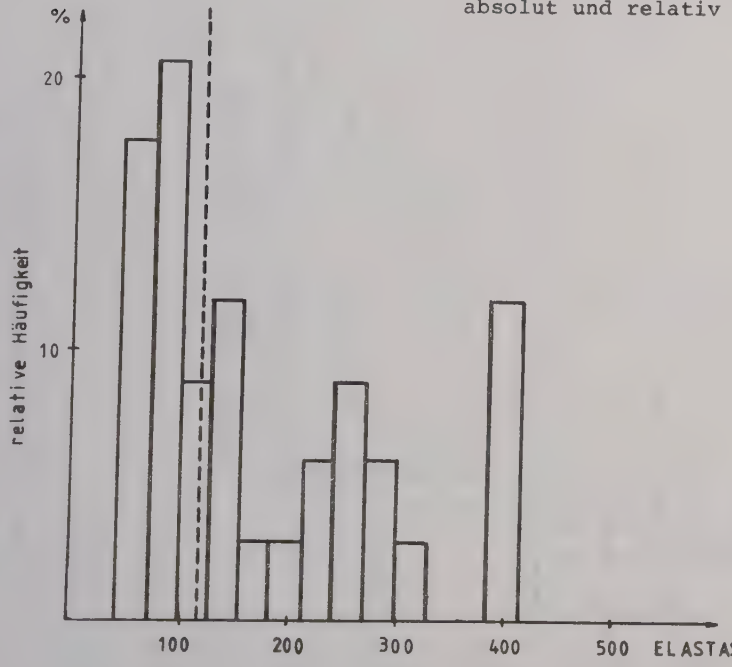


Abbildung 5:

Links relative Häufigkeitsverteilung der PMN-Elastase bei Patienten mit klassischer RA. Bei der graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung wurde der Extremwert von 828,0 µg/l nicht berücksichtigt. Rechts Klasseneinteilung absolut und relativ (n=34).

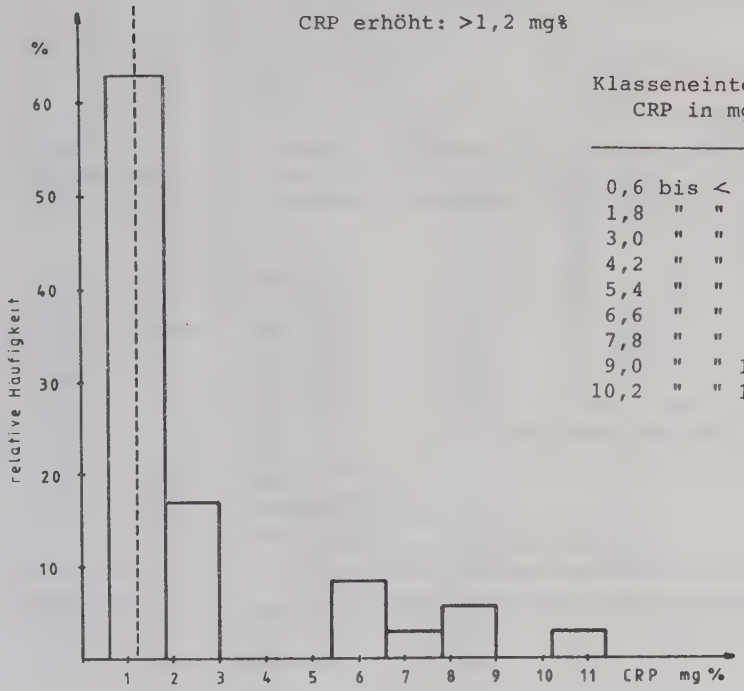


PMN-Elastase erhöht: >115 µg/l

Klasseneinteilung Elastase in µg/l	Häufigkeit absolut	relativ in %
40,2 bis < 68,9	6	17,7
68,9 " " 97,6	7	20,6
97,6 " " 126,2	3	8,8
126,2 " " 154,9	4	11,8
154,9 " " 183,6	1	2,9
183,6 " " 212,3	1	2,9
212,3 " " 240,9	2	5,9
240,9 " " 269,6	3	8,8
269,6 " " 298,3	2	5,9
298,3 " " 327,0	1	2,9
327,0 " " 355,6	0	-.-
355,6 " " 384,3	0	-.-
384,3 " " 413,0	4	11,8
	34	100,0

Abbildung 6: Links relative Häufigkeitsverteilung des CRP bei Patienten mit klassischer RA. Rechts Klasseneinteilung absolut und relativ (n=35).

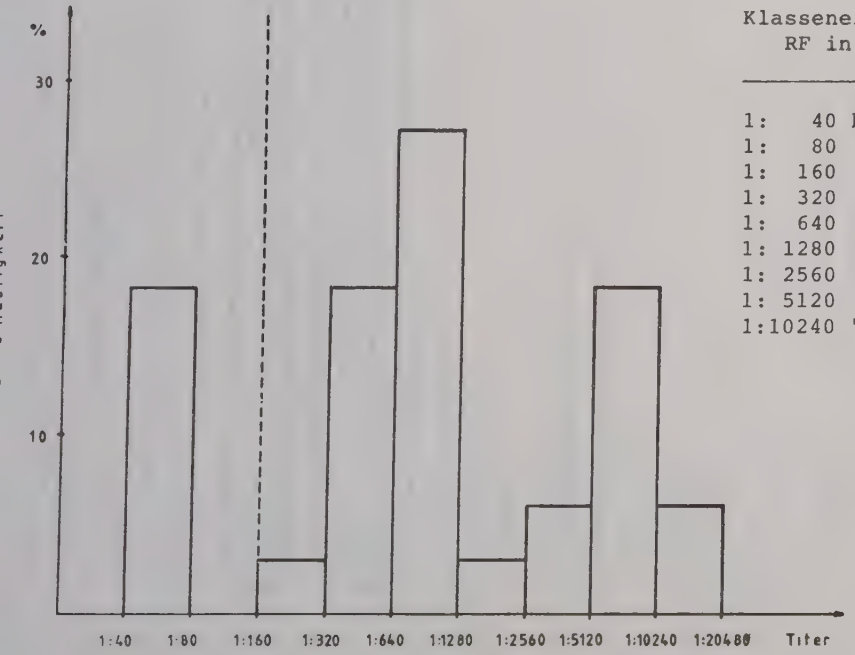
CRP erhöht: >1,2 mg%



Klasseneinteilung CRP in mg%	Häufigkeit absolut	Häufigkeit relativ in %
0,6 bis < 1,8	22	62,9
1,8 " " 3,0	6	17,1
3,0 " " 4,2	0	-.-
4,2 " " 5,4	0	-.-
5,4 " " 6,6	3	8,5
6,6 " " 7,8	1	2,9
7,8 " " 9,0	2	5,7
9,0 " " 10,2	0	-.-
10,2 " " 11,4	1	2,9
	35	100,0

Abbildung 7: Links relative Häufigkeitsverteilung des Rheumafaktors bei Patienten mit klassischer RA. Rechts Klasseneinteilung absolut und relativ (n=33).

RF erhöht: >1:160



Klasseneinteilung RF in Titer	Häufigkeit absolut	Häufigkeit relativ in %
1: 40 bis < 1: 80	6	18,2
1: 80 " " 1: 160	0	-.-
1: 160 " " 1: 320	1	3,0
1: 320 " " 1: 640	6	18,2
1: 640 " " 1: 1280	9	27,2
1: 1280 " " 1: 2560	1	3,0
1: 2560 " " 1: 5120	2	6,1
1: 5120 " " 1:10240	6	18,2
1:10240 " " 1:20480	2	6,1
	33	100,0

Tabelle 8: Patienten mit klassischer rheumatoider Arthritis, in Beziehung gesetzt zu der Dauer der Erkrankung, Klassifikation der Behinderung und Stadium der Erkrankung (n=35).

PMN-Elastase erhöht: >115 µg/l
CRP erhöht: >1,2 mg%

n	PMN-Elastase µg/l	CRP mg%	Dauer der Erkrankung	Klassifikation der Behinderung	Stadium der Erkrankung	
1	91,4	0,6	seit 1970	IIb	II	PMN-Elastase
2	68,1	0,6	seit 1972	IIb	III	normal
3	87,7	0,69	seit 1980	IIb	III	CRP normal
4	85,8	0,6	seit 1980	IIb	II	
5	68,3	0,6	seit 1959	IIb	III	
6	55,4	0,6	seit 1981	IIb	II	
7	74,8	0,86	seit 1972	IIb	III	
8	103,2	0,72	seit 1978	IIb	II	
9	60,8	0,6	seit 1971	III	III	
10	83,6	0,6	seit 1981	IIb	III	
11	67,9	0,6	seit 1974	IIb	III	
1	77,5	2,11	seit 1983	IIb	II	PMN-Elastase
2	80,9	6,24	seit 1978	IIb	II	normal
3	40,2	1,44	seit 1963	IIb	II	CRP↑

Fortsetzung Tabelle 8:

n	PMN-Elastase µg/l	CRP mg%	Dauer der Erkrankung	Klassifikation der Behinderung	Stadium der Erkrankung	
1	279,1	0,96	seit 1974	IIa	I	PMN-Elastase ↑
2	242,5	0,73	seit 1977	IIb	III	CRP normal
3	136,2	1,07	seit 1981	IIb	II	
4	177,9	0,85	seit 1976	IIb	II	
5	257,0	0,87	seit 1980	IIb	II	
6	229,8	0,6	seit 1973	IIb	III	
1	115,5	1,6	seit 1975	IIb	III	PMN-Elastase ↑
2	235,9	8,9	seit 1981	IIb	III	CRP ↑
3	284,1	1,51	seit 1981	IIb	II	
4	389,6	6,89	seit 1965	IIb	III	
5	407,6	8,43	seit 1947	III	III	
6	304,6	5,88	seit 1964	III	III	
7	188,3	2,93	seit 1980	IIb	II	
8	252,8	2,51	seit 1981	IIb	II	
9	131,0	1,37	seit 1975	IIb	II	
10	407,2	1,72	seit 1980	IIb	III	
11	149,7	2,85	seit 1959	IIb	III	
12	120,7	2,54	seit 1976	IIb	III	
13	139,5	2,01	seit 1981	IIb	II	
14	412,8	5,78	seit 1975	IIb	III	
15	828,0	10,7	seit 1984	III	III	

Tabelle 9: Patienten mit definitiver rheumatoider Arthritis, in Beziehung gesetzt zu der Dauer der Erkrankung, Klassifikation der Behinderung und Stadium der Erkrankung (n=25).

PMN-Elastase erhöht: >115 µg/l
CRP erhöht: >1,2 mg%

n	PMN-Elastase µg/l	CRP mg%	Dauer der Erkrankung	Klassifikation der Behinderung	Stadium der Erkrankung	
1	82,3	0,6	seit 1979	IIa	II	PMN-Elastase
2	91,4	0,69	seit 1981	IIb	II	normal
3	87,7	0,6	seit 1981	IIa	II	CRP normal
4	110,4	1,06	seit 1976	IIb	II	
5	73,8	0,6	seit 1967	IIa	II	
6	86,8	0,6	seit 1983	IIb	II	
7	81,2	0,6	seit 1983	IIb	II	
8	42,5	0,6	seit 1979	IIb	II	
9	70,1	0,6	seit 1982	IIb	II	
10	60,0	0,6	seit 1982	IIa	II	
11	89,8	0,73	seit 1966	IIb	II	
12	99,2	0,6	seit 1965	IIb	II	
13	76,4	0,6	seit 1983	Ia	II	
14	84,0	0,6	seit 1983	IIb	II	
15	78,7	0,87	seit 1981	IIb	II	
16	72,4	0,6	seit 1982	IIb	II	

Fortsetzung Tabelle 9:

n	PMN-Elastase µg/l	CRP mg%	Dauer der Erkrankung	Klassifikation der Behinderung	Stadium der Erkrankung	
1	72,2	3,65	seit 1981	IIb	II	PMN-Elastase
2	112,6	1,83	seit 1975	IIb	II	normal
3	99,7	1,24	seit 1979	IIb	II	CRP ↑
4	75,1	4,17	seit 1979	IIb	III	
5	100,6	1,6	seit 1984	IIb	II	
1	129,0	0,6	seit 1979	IIa	II	PMN-Elastase ↑ CRP normal
1	202,0	2,27	seit 1984	IIb	II	PMN-Elastase ↑
2	393,7	5,23	seit 1983	IIb	II	CRP ↑
3	157,3	1,78	seit 1982	IIb	II	

Tabelle 10: Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen, in Beziehung gesetzt zu der Dauer der Erkrankung, Klassifikation der Behinderung und Stadium der Erkrankung (n=12).

PMN-Elastase erhöht: >115 µg/l
CRP erhöht: >1,2 mg%

n	PMN-Elastase µg/l	CRP mg%	Dauer der Erkrankung	Klassifikation der Behinderung	Stadium der Erkrankung	
1	60,9	0,6	seit 1976	IIa	II	PMN-Elastase
2	50,6	0,6	seit 1983	n.b.	n.b.	normal
3	70,2	0,86	seit 1977	IIb	II	CRP normal
4	87,2	0,6	n.b.	n.b.	n.b.	
5	46,9	0,6	seit 1983	IIa	I	
6	60,3	0,6	seit 1973	IIb	II	
7	93,0	0,6	seit 1980	n.b.	n.b.	
8	55,4	0,76	seit 1976	n.b.	n.b.	
1	84,0	1,25	seit 1984	IIa	II	PMN-Elastase
2	67,1	1,37	seit 1978	IIb	II	normal CRP ↑
1	129,6	14,6	seit 1984	IIa	I	PMN-Elastase ↑
2	195,2	10,7	seit 1975	IIb	III	CRP ↑

Abbildung 8: Darstellung des Quotienten PMN-Elastase/CRP in Beziehung zu CRP bei Patienten mit klassischer Rheumatoider Arthritis (n=35).

▫ PMN-Elastase ↑ und CRP ↑
◊ PMN-Elastase normal und CRP ↑
× PMN-Elastase ↑ und CRP normal
· PMN-Elastase normal und CRP normal

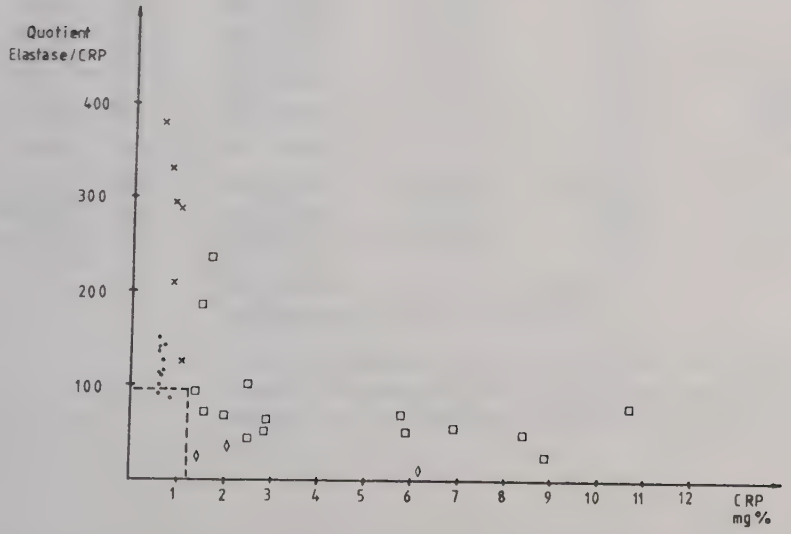


Abbildung 9: Darstellung des Quotienten PMN-Elastase/CRP in Beziehung zu CRP bei Patienten mit definitiver Rheumatoider Arthritis (n=25).

□ PMN-Elastase ↑ und CRP ↑
◊ PMN-Elastase normal und CRP ↑
x PMN-Elastase ↑ und CRP normal
· PMN-Elastase normal und CRP normal

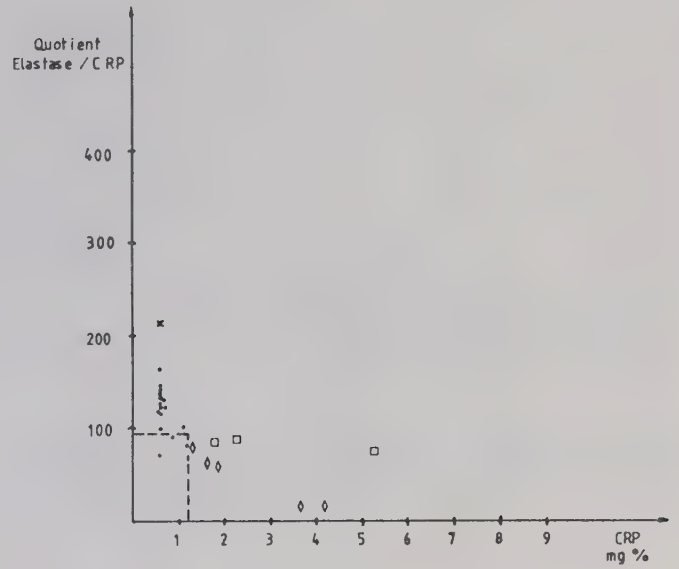
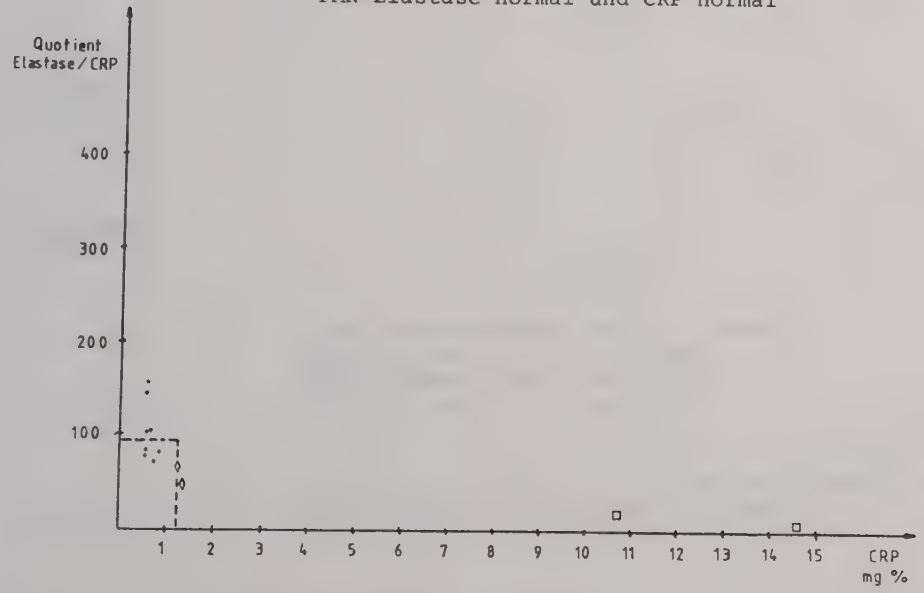


Abbildung 10: Darstellung des Quotienten PMN-Elastase/ CRP in Beziehung zu CRP bei Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen (n=12).

□ PMN-Elastase ↑ und CRP ↑
◊ PMN-Elastase normal und CRP ↑
× PMN-Elastase ↑ und CRP normal
· PMN-Elastase normal und CRP normal



8. Literaturverzeichnis

(1) HOLBROW, E. J.: Do changes in laboratory parameters reflect or predict drug induced remission of disease? Which parameters (if any) should be followed? Symposium Sta. Barbara, Calif., USA, 1.-4. Juni 1985. Controversies in the clinical evaluation of analgesic-antiinflammatory-antirheumatic drugs. Schattauer Stuttgart, New York (1981): 339.

(2) CHLUD, K.: Sind Entzündungsparameter echte Aktivitätszeichen? Ein Beitrag zum Problem der Prozeßaktivität und Progredienz bei der chronischen Polyarthritis. Z. Rheumatol. 44 (1985): 14-19.

(3) JOHNSON, P. M., FAULK, W. P.: Rheumatoid factor: Its nature, specificity and production in rheumatoid arthritis. Clin. Immunol. Immunopathol. 6 (1976): 414.

(4) POPE, R. M., MC DUFFY, S.: IgG rheumatoid factor. Relationship to sero-positiv rheumatoid arthritis and the absence in sero-negative disorders. Arthritis Rheum. 22 (1976): 988-998.

(5) SCOTT, D. G. I., BACON, P. A., ELSON, C. J., WALLINGTON, T.: IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: comarative and serial studies during cytotoxis therapy. Cli. Exp. Immunol. 43 (1981): 54-63.

(6) POPE, R. M., MANNIK, M., GILLILAND, B. C., TELLER, D. C.: The hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis due to intermediate complexes formed by the self-association of IgG rheumatoid factors. Arthritis Rheum. 18 (1975): 97-106.

(7) KALDEN, J. R.: Klinische Befunde und klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese entzündlicher Erkrankungen. In: LANG, H., GREILING, H.: Pathochemie der Entzündung. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1984): 9-19.

(8) GUPTA, R. C., MC DUFFY, F. C., HUSTON, K. A., TAPPEINER, G., MEURER, M., JORDON, R. E., LUTHRA, H. S., HUNDER, G. G., ILSTRUP, D.: Comparison of three immunoassays for immune complexes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 22 (1979): 433-439.

(9) HAY, F. C., NINEHAM, L. J., PERUMAL, R., ROITT, I. M.: Intraarticular and circulating immune complexes and antiglobulins (IgG and IgM) in rheumatoid arthritis. Correlation with clinical features. Ann. Rheum Dis 38 (1979).

(10) HAY, F. C., NINEHAM, L. J., JONES, M. G., COOKE, L. A., YOUNG, A., ROITT, I. M.: Immune complexes and antiglobulins in rheumatoid arthritis. In: DEICHER, H., SCHULZ, L. C. I. (eds): Arthritis - Models and Mechanisms. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1981): 199-207.

(11) KUNKEL, H. G., MÜLLER-EBERHARD, H. J., FUDENBERG, H. H., TOMASI, T. B.: Gamma globuline complexes in rheumatoid arthritis and certain other conditions. J. Clin. Invest. 40 (1961): 117-129.

(12) POPE, R. M., TELLER, D. C., MANNIK, M.: The molecular basis of self-association of antibodies to IgG (rheumatoid factors) in rheumatoid arthritis. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71 (1974): 517-521.

(13) ZUBLER, R. H., NYDEGGER, U., PERRIN, L. H., FEBR, K., MC CORMICK, J., LAMBERT, P. H., MIESCHER, P. A.: Circulating and intra-articular immune complexes in patients with rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. 57 (1976): 1308-1319.

(14) Beckmann Instructions 015-55671, 1984 Beckmann Instruments Inc., Clinical Instruments Division. Brea, CA 92621.

(15) GEISSLER, N., KEMPER, A., KRAPF, E., RENGER, D., SCHEDEL, J., DEICHER, H.: Nachweis und Differenzierung zirkulierender Immunkomplexe bei chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen mit einem semiautomatisierten PEG-Präzipitations-Laser-nephelometer-Test. Z. Rheumatol. 44 (1985): 57-63.

(16) DEICHER, H., MIELKE, H., DANIEL, W., DROMMER, W., FISCHER, M., FRITSCH, R., MÜLLER-VAHL, H., SYBRECHT, G., WEISSBARTH, E.: Studies on the vasculopathy of rheumatoid arthritis and its relation to "systemic rheumatoid disease". In: DEICHER, H., SCHULZ, L.C.I. (eds). Arthritis - Models and Mechanisms. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1981): 118-134.

(17) LAMBUSCH, M., MENNINGER, H., MOHR, W., WESSINGHAGE, D.: Immunkomplexe: Mediatoren für die Bildung von entzündlichem Granulationsgewebe? Immunhistologische Untersuchungen am hyalinen Gewebeknorpel bei chronischer Polyarthritis. Z. Rheumatol. 41 (1982): 118.

(18) OCHI, T., YONEMASU, K., IWASE, R. SASAKI, T., TSUYAMA, K., ONO, K.: Serum C1q levels as a prognostic guide to articular erosions in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism, Vol. 27, No. 8 (August 1984): 883-887.

(19) FRITZ, H., GABL, F., GREILING, H.: Neue Wege in der Entzündungsdiagnostik. PMN-Elastase 1. Bericht der Symposien vom Kongress für Laboratoriumsmedizin Wien April 1983 und Medica November 1983. GIT-Verlag, Darmstadt (1984).

(20) WHALEY, K., EL-GHOBAREY, A.: Complement, immunological aspects of rheumatology. Edited by DICK, W. C., Lancaster, England, MTP Press (1981): 93-121.

(21) MURPY, G., REYNOLDS, G., BRETZ, U., BAGGIOLINI, M.: Collagenase is a component of specific granules of humal neutrophil leucocytes. Biochem. J. 162 (1977): 195.

(22) OHLSSON, K.: Purification and properties of granulocyte collagenase and elastase. In: HAVERMANN, K., JANOFF, A. (eds): Neutral proteases of human polymorphonuclear leucocytes. Urban u. Schwarzenberg Verlag, Baltimore, Munich (1978): 89.

(23) JOCHUM, M.: Elastase-α_1-Proteinaseinhibitor-Komplex (E-α_1-PI): Ein Indikator für pathobiochemische Veränderungen bei entzündlichen Prozessen. Interne Mitteilung.

(24) DUSWALD, K. H.: Zur Pathologie der Leukozyten-Elastase und ausgewählte Plasmaproteine bei Sepsis nach abdominalchirurgischen Eingriffen. GIT-Verlag (1983): 26.

(25) NEUMANN, S.: Granulozyten-Elastase als Marker für entzündliche Prozesse. In: LANG, H., GREILING, H.: Pathobiochemie der Entzündung. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1984): 95.

(26) KLEESIEK, K., NEUMANN, S., GREILING, H.: Determination of the elastase-α_1-proteinase inhibitor complex, elastase activity and proteinase inhibitors in the synovialfluid. Fresenius Z. Anal. Chem. 311 (1982): 434-435.

(27) KLEESIEK, K., BRACKERTZ, D., GREILING, H.: Pathobiochemische Mechanismen bei chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen. In: LANG, H., GREILING, H.: Pathobiochemie der Entzündung. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1984): 203-225.

(28) NEUMEIER, D., FATEH MOGADHAM, A., MENZEL, G.: Zur Methodik einer enzymimmunologischen Bestimmung des Elastase-α_1-Proteinaseinhibitor-Komplexes. Fresenius Z. Anal. Chem. 311 (1982): 389.

(29) MÜLLER, W., GAMP, R.: Rheumadiagnostik in Praxis und Labor. Behring Diagnostika (1983): 10.

(30) American Rheumatism Association criteria. Bull. Rheum. Dis. 9 (1958): 175-176.

(31) SCHOEN, R., BÖNI, A., MIEHLKE, K.: Klinik der rheumatischen Erkrankungen. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1970).

(32) OHLSSON, K., OHLSSON, A. S.: Immunoreactive granulocyte elastase in humal serum. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 359 (1978): 1531.

(33) DELSHAMMAR, M., OHLSSON, K.: Granulocyte collagenase and elastase and plasma proteinase inhibitors in humal pus. Surg. 83 (1978): 323.

(34) OHLSSON, K.: Granulocyte collagenase and elastase and their interaction with α_1-antitrypsin and α_2-macroglobulin. In: Proteases and biological control. Gold Spring Harbor Laboratory (1975): 591.

(35) OHLSSON, K.: Interaction of granulocyte neutral proteases with alpha$_1$-antitrypsin, alpha$_2$-macroglobulin and alpha$_1$-antichymotrypsin. In: HAVEMANN, K., JANOFF, A. (eds): Neutral proteases of human polymorphnuclear leucocytes. Urban u. Schwarzenberg Verlag, Baltimore, Munich (1978): 167.

(36) OHLSSON, K., LAURELL, C. B.: The disappearance of enzym-inhibitor complexes from the circulation of man. Clin. Sci. Mol. Med. 51 (1976): 87.

(37) OHLSSON, K., OLSSON, I.: Neutral proteases of humal granulocytes. III. Interaction between humal granulocyte elastase and plasma protein inhibitors. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34 (1974): 349.

(38) OHLSSON, K., SKUDE, G.: Demonstration and semi quantitative determination of complexes between various proteases and human α_2-macroglobulin. Clinica Chemica Acta 66 (1976): 1.

(39) FRITZ, H.: Protease inhibitors in severe inflammatory processes (septic shock and experimental endotoxemia): biochemical, pathophysiologica and therapeutic aspects: In: Protein degradation in health and disease, Ciba Foundation Sympos. 75 (New Series). Excerpta Med. Amsterdam (1980): 351-379.

(40) OHLSSON, K., OLSSON, I.: The neutral proteases of humal granulocytes. Isolation and characterization of granulocyte elastase. Eur. J. Biochem. 42 (1974): 519.

(41) KLEESIEK, K., BRACKERTZ, D., GREILING, H.: Elastase-Inhibitor-Komplexe in Plasma und Synovialflüssigkeit bei chronischen Gelenkerkrankungen. Lab. med. 7 (1983): 122.

(42) NEUMEIER, D., HATZ, H. J., MENZEL, G., NAGEL, D., KAISER, H., FATEH-MOGADHAM, A.: Humane Granulozyten-Elastase. Lab. med. 7 (1983): 132.

(43) FASSBENDER, H. G.: Pathology rheumatischer Erkrankungen. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975).

(44) MÜLLER, W., SCHILLING, F.: Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen. Aesopus Verlag GmbH, München, Lugano (1977): 45.

(45) KUSHNER, I., GEWURZ, H., BENSON, M. D.: C-reactive protein and the acute phase response. J. Lab. Clin. Med. 97 (1981): 739.

(46) HIND, C. R. K., PEPYS, M. B.: The role of serum C-reactive protein (CRP) measurement in clinical practice. Internal Medicine for the Specialist, Vol. 5, No. 6 (January 1984).

(47) SCHLUMPF, U., ERNST, R., CHRISTEN, P., VON FELTEN, A., BÖNI, A.: Sind Immunkomplexnachweise zur Aktivitätsbeurteilung der chronischen Polyarthritis nützlich? Schweiz. med. Wschr. 114 (1984): 118-130.

(48) KRAPF, F., KALDEN, J. R.: Laboratoriumsblätter 33 (1983): 39-47.

(49) BACON, P. A.: Zirkulierende Immunkomplexe bei rheumatoiden Krankheiten. Therapiewoche 29 (1979): 452-457.

(50) NEUMANN, D.: Arbeitsvorschrift Enzymimmunoassay Elastase-α_1-Proteinaseinhibitor Juni 1984.

(51) ROTHER, U., ROTHER, K.: Komplement und zelluläre Interaktion. In: LANG, H., GREILING, H.: Pathobiochemie der Entzündung. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1983): 26-37.

(52) CRADDOCK, P. R., HAMMERSCHMIDT, D.E., MOLDOW, C.F., YAMADA, O., JACOB, H. S.: Granulocyte aggregation as a manifestation of memrane interactions with complement. Seminars in Hematology 16 (1979): 140.

(53) DIXON. F. J.: The role of antigen-antibody complexes in disease. Harvey Lecture 58 (1963): 21.

(54) SCHWENK, H. U., BAENKLER, H. W.: Effect of gammaglobulin injection on circulating immune complexes in various diseases. Eur. J. Pediatr. 131 (1979): 43.

(55) GRONSKI, P., SEDLACEK, H. H.: Pathophysiologische Aspekte der Immunkomplex-Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung einiger molekularer Parameter von Immunkomplexen. Lab. med. 6 (1982): 225.

(56) ALLEN, C., ELSON, C. J., SCOTT, D. G., BACON, P.A., BUCKNALL, R. C.: IgG antiglobulines in rheumatoid arthritis and other arthritides. Ann Rheum dis 40 (1981): 127-131.

(57) HALLA, J. T., VOLANAKIS, J.H., SCHROHENLOHER, R.E.: Immuncomplexes in rheumatoid arthritis sera and synovial fluids. Arthritis Rheum 22 (1979): 440-448.

(58) MENNINGER, H., PUTZIER, R., HARTMANN, F.: Die Bedeutung von Proteasen für die rheumatische Gelenkdestruktion. Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 6 (1980): 229.

(59) FEHR, K., BAICI, A., VELVART, M. KNÖPFEL, M. RAUBER, M., SOMMERMEYER, G., SALGRAM, P., COHEN, G., BÖNI, A.: Die chronische Polyarthritis. Rolle der polymorphkernigen Leukozyten bei der Zerstörung von Pannusfreien Gelenkknorpel. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 35 (1979): 317.

(60) MENNINGER, H., PUTZIER, R., MOHR, W., WESSINGHAGE, D., TILLMANN, K.: Granulocyte elastase at the site of cartilage erosion by the rheumatoid synovial tissue. Z. Rheumatol. 39 (1980): 145.

(61) CLAUS, D. R., OSMAND, A. P., GEWURZ, H.: Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal serum. J. Lab. Clin. Med. 87 (1976): 120-128.

(62) FISCHER, C. L., GILL, C. W.: Acute phase proteins, serum proteins abnormalitis: diagnostic and clinical aspects. Edited by S.E. RITZMAN, DANIELS, J. C., Boston, Little, Brown and Co. (1977): 331-350.

(63) FISCHER, C. L., GILL, C. W., FORRESTER, M. G., et al: Quantitation of acute phase proteins postoperatively. Am J Clin Pathol 66 (1976): 840-846.

(64) HOYASHI, H., LO GRIPPO, G. A: C-reactive protein-potential significance of quantitation in patients with chronic disease. Henry Ford Hospital Med J 20 (1972): 91-96.

Frau Prof. Dr. A. Rösler-Englhardt, Leiterin des Zentrallabors des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas, für die hilfreichen Anregungen und für das Interesse an dieser Arbeit.

Bei Herrn Dr. K. Abraham, Oberarzt im Zentrallabor des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, möchte ich mich für die freundliche Unterstützung und anregenden Diskussionen bedanken.

Herrn Dr. H. Sörensen, Oberarzt in der Rheuma-Ambulanz des Immanuel-Krankenhauses, Berlin, danke ich für die zur Verfügung gestellten Proben und klinische Beratung.

Meiner Frau Barbara möchte ich für die technische Assistenz recht herzlich danken.

LEBENSLAUF

Name:	Schoreit, Willi
Geburtsdatum:	16. Oktober 1950 in Hannover
Familienstand:	Seit dem 15. Dezember 1978 verheiratet mit Barbara Schoreit geb. Fischer, 16. März 1984 Geburt unseres Sohnes Philip
Eltern:	Schoreit, Herbert, Kriminalbeamter Schoreit, Herta geb. Dutschko
1957 - 1964	Besuch der Volksschule in Hannover
1964 - 1967	Besuch der Realschule in Hannover Abschluß: Mittlere Reife
1967 - 1970	Ausbildung zum Industriekaufmann bei der Deutschen Grammophon GmbH in Hannover
1970 - 1973	Kaufmännischer Angestellter bei der Deutschen Grammophon GmbH in Hannover
1970 - 1974	Allgemeine Hochschulreife über den zweiten Bildungsweg
1974 - 1976	Studium der Mathematik und Physik an der TU Hannover und TU Berlin
1976 - 1978	Verwaltungsangestellter im Bundeskartellamt in Berlin
WS 1978 - SS 1984	Studium der Zahnmedizin an der FU Berlin
26. März 1984	Approbation als Zahnarzt
seit Juli 1984	Assistenzzahnarzt in Berlin

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen